

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K12970

研究課題名(和文) 運動に伴う脳機能変化を灰白質構造変化から予測する新手法の開発

研究課題名(英文) Assessment of brain activities using short-term gray matter changes

研究代表者

春日 翔子 (KASUGA, Shoko)

慶應義塾大学・理工学研究科(矢上)・助教

研究者番号：70632529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、磁気共鳴画像法(MRI)により取得した脳構造情報に基づく新規な脳機能評価法の開発を目的とした。眼球または手首運動の直後に撮像したMRIの構造画像に対してVoxel-Based Morphometry (VBM)解析をおこない、運動中に撮像した機能的MRIにおける脳賦活部位と比較したところ、類似した部位で灰白質構造変化が認められた。上記の結果より、効果器の異なる複数の運動課題において短時間の灰白質構造変化が脳の機能的活動を反映することが明らかとなり、VBMの脳機能評価法としての妥当性が示された。

研究成果の概要(英文)：We aimed at investigating validity of a novel functional assessment protocol of brain activity associated with motor tasks, which uses brain structural information acquired by magnetic resonance imaging (MRI). Structural brain images obtained by MRI after an eye- or wrist-movement task was analyzed by Voxel-Based Morphometry (VBM) to quantify changes in local gray matter volumes. We compared brain regions showing significant gray matter changes with regions showing brain activity during the motor tasks, the latter of which was obtained by functional MRI (fMRI). The regions detected in VBM was partially overlapped with those detected in fMRI, suggesting that short-term gray matter change reflect functional brain activity in the corresponding region in multiple kinds of motor tasks. The current results indicate that VBM can be used as a functional assessment of brain activity.

研究分野：神経科学

キーワード：運動学習 磁気共鳴画像法 Voxel-based morphometry 灰白質 上肢リーチング 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

運動の制御や学習の脳内メカニズム解明は、ヒトの行動を理解したり脳の疾患・損傷による運動機能障害からのリハビリテーションを考えたりする上で非常に重要である。運動にともなう脳活動の評価には機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) やポジトロン断層法が使用されてきた (Murphy & Corbett, Nat Rev Neurosci 2009)。しかし、これらの手法には計測装置内で実施できる運動課題の制限や高い侵襲性などの弱点があった。ヒトの複雑で巧みな全身協調運動を可能にする脳内メカニズムを明らかにするためには、上記の問題点を克服し、多様な運動にともなう脳の機能的活動を非侵襲的に定量評価することが不可欠である。一方、近年我々は上肢到達運動課題学習と、学習前後に取得した MRI 構造画像に対する Voxel-Based Morphometry (VBM) 解析により、運動学習後数時間という、先行研究 (Draganski et al., Nature 2004; Landi et al., J Neurosci 2011) と比べ非常に短いタイムスケールでも、一次運動野や海馬において灰白質構造変化が生じることを明らかにした (Kodama & Kasuga et al., in revision)。このような短時間での構造変化は、ニューロン新生や軸索伸張によるものとは考えにくく、血管拡張やグリア細胞膨張など脳の機能的活動にともなう代謝的变化によるものだと考えられる (Johansen-Berg et al., Neuron 2012)。つまり、運動直後に撮像された MRI 構造画像に対して VBM 解析をおこなうことで、機能的 MRI やポジトロン断層法と同様に脳の機能的活動を評価できる可能性が高い。しかし、VBM による脳機能イメージングの妥当性を示すためには、運動課題中に撮像した機能的 MRI 画像と前後に撮像した脳構造画像を比較し、同様の部位で変化が生じることを検証する必要があった。

2. 研究の目的

本研究は、VBM により検出される短時間の体積変化が脳の機能的活動と関連することを実証することで、MRI 構造画像を脳機能評価に用いるという、新規な脳機能評価法を開発することを目的とした。上記の目的を達成するため、効果器の異なる二種類の運動の前後に撮像した MRI 構造画像と運動中に撮像した MRI 機能画像を比較し、有意な構造変化、または、機能的活動が検出された領域を比較検討した。

3. 研究の方法

(1)【平成 28 年度】実験 1：眼球運動課題
健康成人 12 名が、MRI 装置内部でゴーグル型視覚刺激提示装置 (NordicNeuroLab, Norway) を装着し、呈示された視覚刺激と同方向または逆方向に素早く視線を移動させる眼球運動課題をおこなった。課題は、固視点注視 (4.0-7.0 秒)、ターゲット呈示 (0.8 秒)

運動実行 (0.1 秒) の順でこれを計 288 試行繰り返した。運動実行時には、ターゲットの色によりターゲット同方向あるいは逆方向への眼球運動を指示した。

(2)【平成 29 年度】実験 2：手首到達運動課題

健康成人 22 名が、MRI 装置内部で手首運動用ジョイスティック (Current Designs, USA) を用いてカーソルリーチング課題をおこなった。ターゲット、カーソルなどの視覚情報はゴーグル型視覚刺激提示装置 (NordicNeuroLab, Norway) を使用して提示した。課題は、スタート地点待機 (2.00-4.75 秒)、ターゲット呈示 (2.0 秒)、運動実行 (2.0 秒) の順でこれを計 300 試行繰り返した。運動実行時には、手首の屈曲方向とカーソルの動く方向が左右反転するよう線形変換を加えた上で、カーソルを提示した。被験者には、この左右反転環境下で制限速度以上の速さでできるだけ素早くカーソルをターゲットに到達させるよう指示した。

(3)磁気共鳴画像法 (VBM)

眼球運動課題、または、手首到達運動課題の実施前後において、1.5T MRI (GE HealthCare, Japan) を用いて構造画像 (T1 強調画像) を計 3 回ずつ取得した (TR: 7.652 ms, TE: 3.144 ms, Voxel size: 1.0 x 1.0 x 1.4 mm³)。取得した原画像に対して、SPM12 および VBM8 ツールボックスにより画像処理と統計解析をおこない、課題前後において有意な体積増加を示したボクセルを検出した。

(4)磁気共鳴画像法 (fMRI 解析)

眼球運動課題中、または、手首到達運動課題中において、1.5T MRI (GE HealthCare, Japan) を用いて機能画像 (T2 強調画像) を取得した (TR: 3000 ms, TE: 30 ms, flip angle: 70 degrees, voxel size: 3.75 x 3.75 x 4 mm³, 30 axial slices with no gap)。取得した原画像は SPM12 により画像処理と統計解析をおこない、安静時と比較して課題中に有意な血流応答変化を示したボクセルを検出した。

4. 研究成果

(1)主な成果

平成 28 年度

VBM 解析の結果、眼球運動課題により頭頂間溝、補足眼野、大脳基底核、視床、視覚野において有意な構造変化が検出された (図 1)。次に、運動中に取得した脳機能画像を用いて、局所的な血流応答変化から脳の機能的活動が生じた部位を検討した結果、灰白質構造変化が認められた頭頂間溝、補足眼野、大脳基底核、視覚野において有意な血流応答変化も検出された。一方、灰白質構造変化が認められた部位のうち、視床と補足眼野においては有意な血流応答変化は認められなかった。このような短時間の脳構造変化と脳の機能的活動との空間的不一致は、課題実行時の脳活動のみを検出する機能的 MRI と、実験時間全

体を通した脳活動を総体として検出するVBM との方法論上の差異や、血管内部の酸素代謝をリアルタイムに計測する機能的MRIと、グリア細胞や血管の構造変化を課題後に計測するVBM との、生理学的な検出対象の差異に起因すると考えられた。

当該年度の研究により、眼球運動課題の学習によって生じた脳の機能的活動部位を、学習前後に取得した脳構造画像から評価可能であること、さらに、VBM では機能的MRI では検出不可能な機能的活動も検出できる可能性が示された。

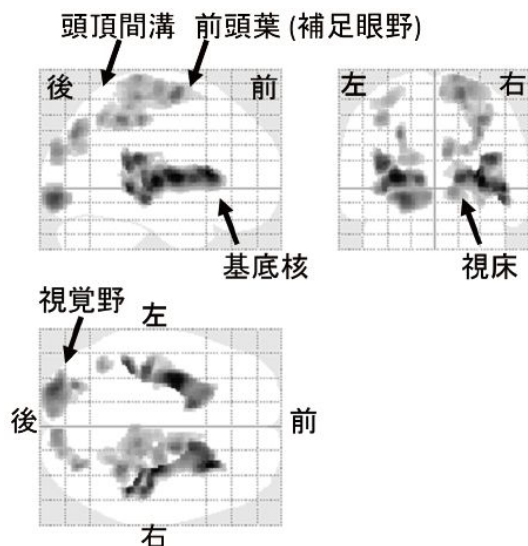


図 1. 眼球運動課題前後における灰白質体積増加領域

平成 29 年度

VBM 解析と機能画像解析の結果、手首到達運動課題により左側の運動野と頭頂葉において有意な灰白質体積の増加、および、有意な血流応答変化が共通して認められた。構造変化が単独で認められたのは帯状皮質、機能変化が単独で認められたのは被殻と補足運動野であった(図2)。さらに、VBM により算出された灰白質体積の変化量と、学習前後におけるターゲットとカーソル到達地点の誤差の減少量が相関する領域を全脳で探索したところ、両側の被殻が検出された($r=0.65$, $p < 0.001$)。これは、被殻における短時間の灰白質体積増加と運動学習が機能的に関連している可能性を表す。

上記の結果より、到達運動課題においても短時間の灰白質構造変化が脳の機能的活動を反映することが明らかとなり、複数の効果器においてVBM による機能イメージングの妥当性が示された。さらに、被殻における灰白質体積の変化量と運動パフォーマンスの変化量に相関が認められたことから、短時間の灰白質体積変化を学習の評価指標として利用できる可能性が示された。

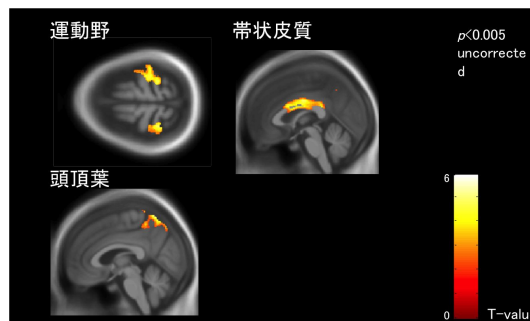


図 2. 手首到達運動課題前後における灰白質体積増加領域

(2) 得られた成果の国内外の位置づけとインパクト

運動学習前後に MRI 構造画像を取得することで脳機能イメージングをおこなう本研究の手法は、従来法 (Murphy & Corbett, Nat Rev Neurosci 2009) である fMRI やポジトロン断層法による運動課題の制限や侵襲性といった研究の障壁を打破し、あらゆる運動課題にかかわる脳機能の評価や、長期にわたり時間的に密にデータをサンプリングする縦断研究を可能にするというインパクトがある。すなわち本研究は、このような脳機能研究のための新規な方法論の提案をおこなった点で、国内外において運動制御・運動学習にかかわる神経基盤の研究の発展を大幅な促進に貢献するという意義がある。

(3) 今後の展望

運動後数時間以内に構造画像を撮像することで、運動中の脳の機能的活動が定量できるならば、MRI 装置内では実施できないような激しい全身の動きをとまなう運動課題についても、その制御や学習にかかわる脳機能を調べることが可能になる。また、介助者が必要な運動訓練の効果測定にも活用できるため、リハビリテーションに対して卓越した成果が期待できる。たとえば、脳卒中後に神経の残存経路を賦活することで運動機能回復を図ろうとするとき、リハビリテーション訓練によって適切な脳の部位が十分な強度で活動する必要がある。しかし、訓練内容の多くは fMRI を計測しながらは実施できないものである。そこで、本提案手法を活用し訓練前後の灰白質構造変化から訓練中の脳活動レベルを推定すれば、患者に応じた訓練量や難易度の策定が可能になる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)

1. Yuji Kaburaki, Takashi Ono, Emi Yamada, Hiroki Ebata, Daisuke Nishida, Shoko Kasuga, Junichi Ushiba. Assessment of

brain activities using short-term gray matter changes. The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience、2016年11月15日、サンディエゴ(アメリカ)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

春日 翔子 (KASUGA SHOKO)
慶應義塾大学・理工学研究科・助教
研究者番号：70632529

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

楠木 悠治 (YUJI KABURAKI)
慶應義塾大学・理工学部・前期博士課程
研究者番号：なし

牛場 潤一 (USHIBA JUNICHI)
慶應義塾大学・理工学部・准教授
研究者番号：00383985